平成２２年１１月１９日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

［類　　　別］　機械器具 7 内臓機能代用器
［一般的名称］　植込み型補助人工心臓システム
［販　売　名］　植込み型補助人工心臓ＥＶＡＨＥＡＲＴ
［申　請　者］　株式会社サンメディカル技術研究所
［申　請　日］　平成 21 年 1 月 19 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成22年11月19日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおり。この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 7 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 再審査期間においては、関連学会と連携の上、継続治験後の症例も含む全例を対象に使用成績調査を行うと共に、植え込まれた患者の長期予後を観察し、その解析結果を報告すること。
2. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施医基準を設け、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師及び施設で用いられるように適切な措置を講じること。
3. 在宅治療への移行が安全かつ円滑に行われるように、医療従事者、患者及びその介護者に対するトレーニングを徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

審査報告書

平成22年10月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［ 類 別 ］ ：機械器具7 内臓機能代用器

［一般的名称］ ：植込み型補助人工心臓システム

［ 販 売 名 ］ ：植込み型補助人工心臓ＥＶＡＨＥＡＲＴ

［ 申 請 者 ］ ：株式会社サンメディカル技術研究所

［申請年月日］ ：平成21年1月19日

［審査担当部］ ：医療機器審査第一部

審査結果

平成22年10月29日

［ 類 別 ］ ：機械器具7 内臓機能代用器

［一般的名称］ ：植込み型補助人工心臓システム

［ 販 売 名 ］ ：植込み型補助人工心臓ＥＶＡＨＥＡＲＴ

［ 申 請 者 ］ ：株式会社サンメディカル技術研究所

［申請年月日］ ：平成21年1月19日

審査結果

本品は、末期的重症心不全で心臓移植が必要な患者に対し、循環改善を目的として使用する植込み型左心補助人工心臓システムである。

非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性に関する資料、電気的安全性、生物学的安全性、機械的安全性等を含む性能に関する資料等が提出され、特段問題のないことが示された。

臨床試験の評価資料として、国内で実施されたパイロットスタディ及びピボタルスタディに関する資料が提出された。パイロットスタディ（3例）全例が3ヵ月経過時点で本品を装着した状態で生存しており、有効性の主要評価項目を達成した。安全性についても大きな問題点のないことが確認された。ピボタルスタディ（15例）の有効性の主要評価項目については、6ヵ月時点で心臓移植例はなく、本品装着状態での生存は15例中13例であり、Kaplan-Meier法による6ヵ月生存率は86.7%（95%信頼区間：69.5～100.0%）であった。安全性については、抗凝固・抗血小板療法に関係する重篤な神経学的障害が発生したが、同様の機器における臨床成績と比較して劣るとは言えない成績が得られている。パイロットスタディ、ピボタルスタディ、及び各継続スタディを含めた2010年10月19日時点での補助期間は924.1±526.1日（平均±標準偏差）、最長で1900日以上補助を継続している症例も存在する。以上、本品に関する非臨床試験成績、及び臨床試験成績から、医薬品医療機器総合機構は、本品の有効性及び安全性が担保されていると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本邦において臨床現場で使用できる植込み型補助人工心臓が供給されていない現状も勘案し、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。

承認条件

１．再審査期間においては、関連学会と連携の上、継続治験後の症例も含む全例を対象に使用成績調査を行うと共に、植え込まれた患者の長期予後を観察し、その解析結果を報告すること。
２．関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施医基準を設け、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師及び施設で用いられるように適切な措置を講じること。
３．在宅治療への移行が安全かつ円滑に行われるように、医療従事者、患者及びその介護者に対するトレーニングを徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

以　上

審査報告

平成22年10月29日

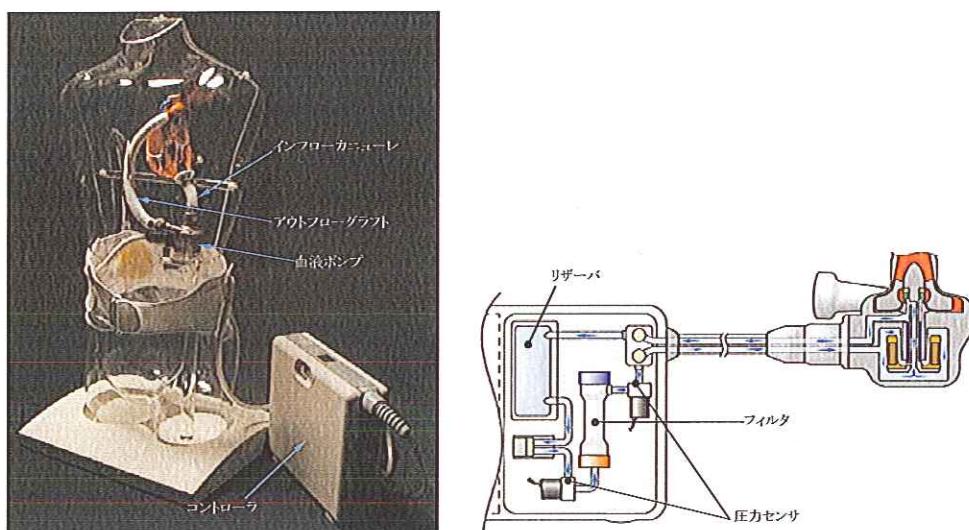
1．審議品目

[類　　別]	機械器具7 内臓機能代用器
[一般的名称]	植込み型補助人工心臓システム
[販　売　名]	植込み型補助人工心臓ＥＶＡＨＥＡＲＴ
[申　請　者]	株式会社サンメディカル技術研究所
[申請年月日]	平成21年1月19日
[申請時の使用目的]	本品は、拡張型心筋症や虚血性心疾患等を有する重症心不全患者で、従来の治療法（薬物療法や既存の補助循環法）にも関わらず継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、血液循環を改善維持する。本品は左心室を補助する心室バイパスシステムで、体内に植込まれて使用される血液ポンプ等の体内コンポーネントと、コントローラや電源供給装置等の体外コンポーネントから構成される。患者は本品を装着して在宅療養することも可能である。

2．審議品目の概要

本品は、末期重症心不全で心臓移植が必要な患者に対し、循環改善を目的として使用する植込み型補助人工心臓システムであり、体内コンポーネント、体外コンポーネント及び付属品から構成されている。体内コンポーネントは遠心ポンプ、インフローカニューレ、アウトフローグラフトからなり、体外コンポーネントはコントローラ、クールシールユニット、コントローラ接続キット、バッテリ、非常用バッテリ、バックアップコントローラからなり、付属品は外部モニタ、外部モニタ接続ケーブル、充電器、AC/DCアダプタ、カーアダプタ、トンネラ、パンチャ、レンチ、ディセクタからなる。インフローカニューレを介して左心室から脱血し、アウトフローグラフトを介して上行大動脈に送血する血液流路を形成し、体外のコントローラにより遠心ポンプの回転数を制御して血液循環を補助する。コントローラはクールシールユニットの制御・駆動、及びシステム全体の状態を監視・表示する機能も有しており、バッテリを2本接続して用いる通常の使用と非常用バッテリの2系統から電源が供給され、AC/DCアダプタ又はカーアダプタの外部電源からも並行して電源の供給を受けることができる。コントローラが故障した際にはバックアップコントローラにより遠心ポンプを制御することができる。本

品を構成する遠心ポンプは、拍動型の植込み型補助人工心臓と比較して単純な構造であるが、血液シール部での血液凝固による回転障害のリスクを有するため、この低減のための機構としてクールシールシステムを備えている。このシステムを構成するクールシールユニットは、クールシール液を血液ポンプに供給することにより、血液ポンプ内部の冷却、軸受の潤滑、血液シールの保持を行う。

図1　システム構成（左：全体図、右：クールシールシステム模式図）

3．提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

心不全の治療には薬物療法が行われるが、その効果には限界がある。静注カテコラミン依存のNYHA（New York Heart Association）心機能分類IVの重症慢性心不全となった場合、薬物療法単独の予後は極めて不良である[1]。したがって、末期重症心不全に対して心臓移植が行われている。

1 Eric A. Rose, et.al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure: N Engl J Med, Vol.345, No.20,2001:1435-1443.

一方、心臓移植を行うのに必要なドナー心の提供数は限られており、最も心臓移植の進んでいる米国においては、OPTN（Organ Procurement and Transplantation Network）のデータによると、2009年に新たに心臓移植待機登録された患者は約3500名だが、心臓移植数は約2200名に留まっている。本邦でもドナー心の提供は少なく、臓器移植法施行後の1997年10月～2009年10月に心臓移植に至ったのは64人であり、心臓移植を受けた患者の移植待機期間は平均883日（29～2747日）と長い[2]。本邦で心臓移植が必要な患者は年間228～670人程度[2]、平成17年度体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）審査ガイドライン策定ワーキンググループ検討報告書によれば心臓移植又は人工心臓の半永久的使用の絶対適応対象は年間2000～4000人程度とされている。

2001年に「ノバコア左室補助人工心臓システム」（承認番号21300BZY00468000、エドワーズライフサイエンス株式会社。以下、「ノバコア」という。）が、2009年に「植込み型補助人工心臓HeartMate XVE LVAS」（承認番号22100BZY00011000、ニプロ株式会社。以下、「HeartMate XVE」という。）が承認されたが、いずれもポンプサイズが大きいため、適用できる患者が限定される。また、ノバコアは既に供給が停止しており、HeartMate XVEはまだ供給されていないことから、現時点で本邦において使用可能な植込み型補助人工心臓は存在しない。以上の状況から、末期重症心不全の患者の血液循環を改善・維持する植込み型補助人工心臓を用いた循環補助療法の必要性は高い。特に本邦においては、移植待機期間からみて長期使用可能であり、合併症が少なく在宅療養が可能で高いQOL（Quality of life）が維持可能な、日本人の体格に合った小型で高性能な植込み型補助人工心臓が求められている。このような状況の下、申請者は、1997年から科学技術振興事業団、1999年から医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構から開発の資金的支援を得て、日本の市場における要求事項、すなわち長期使用可能で、合併症が少なく、在宅療養が可能でQOLが高く、日本人の体格に合った小型のものであることを満たし、遠心ポンプの血液シール部における血液凝固による回転障害のリスク低減を図るため、クールシールシステムを有する小型の遠心ポンプからなる本品を開発した。

【外国における使用状況】

本品は、外国で認可を得ておらず、販売を行っていないため、外国における使用実績は存在しない。国内における治験の状況は「臨床試験成績に関する資料」で後述する。

ロ．仕様の設定に関する資料

本品の血液ポンプの仕様については圧流量特性が、インフローカニューレについては漏水圧、最小曲げ半径、引張強度、カフ引張強度が、アウトフローグラフトについては

2 日本移植学会広報委員会編「臓器移植ファクトブック2009」

漏水圧、最小曲げ半径、引張強度が、クールシールユニットについてはクールシール液流量が設定されている。その他、電気的安全性一般要求事項（IEC60601-1:1988+A1:1991+A2:1995）、電気的安全性システム安全性(IEC60601-1-1:2000)、電磁両立性(EN60601-1-2:2001)、生物学的安全性(ISO10993-1)、環境安全性として使用環境、血液ポンプ表面温度、コントローラ耐振動、コントローラ耐衝撃、バックアップコントローラ耐振動、バックアップコントローラ耐衝撃、除細動器からの保護が、無菌性保証水準（SAL）として10^{-6}が、残留エチレンオキサイドに関する仕様として血液・体液接触部は25μg / g以下、血液・体液接触部以外は250μg / g以下の限度値が、さらにエンドトキシン試験が設定され、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

総合機構は、血液ポンプ、コントローラ、バックアップコントローラ、クールシールユニット、バッテリ、耐久性に関する仕様が十分設定されていなかったことから、その妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。血液ポンプについては血液ポンプハウジング耐圧、クールシール流路耐圧、メカニカルシール密封性能、ポンプケーブル引張強度（血液ポンプ側固定部）、ポンプケーブルつぶれ強度を仕様に追加設定する。また、コントローラについては血液ポンプ回転数上限値、血液ポンプ回転数下限値、耐負荷トルク変動、血液ポンプ回転数偏差を、バックアップコントローラについては血液ポンプ回転数を、クールシールユニットについてはろ過性能を、バッテリについてはバッテリコネクタ接続部引張強度を、耐久性に関わる仕様については耐久性（血液ポンプ）、ポンプケーブル屈曲耐久性、ポンプケーブルコントローラ接続部屈曲耐久性、耐久性（インフローカニューレ、アウトフローグラフト）、耐久性（クールシールユニット）を仕様に追加設定する。

総合機構は、追加された資料についても合わせて審査した結果、植込み型補助人工心臓としての仕様が十分設定されていると考え、これを了承した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

安定性に関する資料として、滅菌後保管期間2年を経過した検体において仕様を満たすことを示す資料が提出された。

耐久性に関する資料としてEVAHEART耐久性試験、クールシールユニットの耐久性試験に関する試験成績が提出された。ポンプの耐久性については、米国人工臓器学会及び米国胸部外科学会がまとめた信頼性試験の目標値、すなわち2年の駆動において90%の信頼水準で少なくとも80%の信頼性を有することを上回る88%の信頼性が確認された。

総合機構は、以下の点について回答を求めた。１．ポンプケーブル、インフローカニューレ、アウトフローグラフト、軸受に関する耐久性が説明されていなかったことから、

その妥当性について。２．治験時にクールシールユニット内で生じた水漏れ対策後、気密性を軽減したクールシールユニットに関する耐久性について。

申請者は、以下のように回答した。１．マルチルーメンケーブルの屈曲耐久試験、ポンプケーブルコントローラ接続部の耐屈曲試験、インフローグラフト／アウトフローグラフトの屈曲耐久性試験、軸受の耐久性試験に関する成績を追加提出する。これらの試験成績から耐久性に問題がないことが示されたことから、これらの構成品の耐久性は担保されていると考える。２．気密性を軽減したクールシールユニットの耐久性試験に関する成績を追加提出する。この試験成績から、当該クールシールユニットについても耐久性に問題がないことが示されたことから、気密性を軽減したクールシールユニットについての耐久性は担保されていると考える。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験成績について審査を行った結果、有効期間を2年とする申請者の見解を妥当とし、これを了承した。

ニ．法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

法第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）: 平成17年厚生労働省告示第122号、医療機器の製造管理及び品質管理規則 : 平成16年厚生労働省令第169号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、法第41条第3項に規定する基準への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ．性能に関する資料

【物理的、化学的特性】

物理的、化学的特性に関する資料として、仕様に設定した項目、及びCSUメカニカルシールウォッシュアウト検証試験、遠心ポンプ内流れの可視化試験に関する試験結果が提出された。仕様に設定した項目のうち、「バックアップコントローラ耐衝撃」に関する試験において、試験中に瞬間的な停止及び再起動が生じたが、それ以外の問題はないことが説明された。

総合機構は、バックアップコントローラ耐衝撃に関する試験において生じた、瞬間的な停止及び再起動のリスクは許容可能なのか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。バックアップコントローラ耐衝撃に関する試験においてバッテリコネクタが抜ける方向に衝撃を与えた際にバッテリコネクタが外れてポンプが停止した。その後バッテリコネクタを接続してからは、バッテリコネクタのロックが緩むことによるポンプ停止は発生しなかった。したがって、当該事象はバッテリコネクタのロックが不十分なために発生した問題であると考えられることから、バックアップコントローラの使用時のバッテリコネクタを確実に接続するよう添付文書の使

用上の注意に記載を追加する。

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料及び上記回答について審査した結果、バックアップコントローラ耐衝撃に関する試験において生じた停止及び再起動は、添付文書における注意喚起により対応することが妥当と考え、物理的、化学的特性が確保されているとする申請者の見解を妥当なものと判断した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、仕様に設定した項目に関する試験結果が提出され、いずれも規格に適合することが示された。

総合機構は、本品を装着した患者が退院し在宅治療に移行することも想定されることから、日常生活を想定した電磁干渉に関する検討が必要であると考え、具体的にどのような機器を想定した試験を実施しているのか、またその限界についてどのように医師や患者に明確に情報提供しようとしているのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。電磁干渉についてはIEC規格及びIEC規格を包含するEN規格による、医用電気機器における電磁両立性試験に適合しているが、さらに社内試験で日常生活において遭遇し得る機器（電子レンジ、IH調理器等を含む。）の使用について相互動作の確認試験を実施している。この結果、確認した全ての機器について、血液ポンプの駆動状態及びクールシールユニットの駆動状態に影響はなく、正常に駆動した。アラーム系の検討については、無線機（アマチュア無線等）の通常使用時の約3000倍の電界強度を模擬した試験においてE-41アラーム（ポンプケーブルのキンク、又はクールシール液流路の閉塞で、クールシールシステムのクールシール液の循環機能が阻害され、その阻害要因を解除する必要がある状態であることを示す。）が発生する誤作動が生じたこと以外に問題は発生しなかった。また、周辺機器への影響については、心電図モニタにおいて電極の位置によっては心電図の波形に若干ノイズ（誤診をするレベルではない。）が重畳することが確認されたこと以外に問題は発生しなかった。以上のことから、強力な電磁界下においてアラーム系統の回路が誤動作を起こす可能性はあるが、日常生活で遭遇する電気関連機器からの影響はないと考えられる。上記の結果を踏まえ、添付文書の電磁干渉に関する注意事項として「本システムは非常に強い電磁界下においては、アラーム系統に誤作動が生ずる可能性がある。アラームが誤作動を生じた場合であっても血液ポンプ駆動回路には影響はないため、落ち着いて行動すること」を記載し、今後も妨害の可能性のある機器が新たに確認され次第、可能な限り医師や患者に情報提供する。

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、日常生活において現時点で通常遭遇する程度の電磁干渉については問題のないことが、提出された資料から確認できると考え、電気的安全性及び電磁両立性が確保されているとする申請者の見解を妥当なものと判断した。

【生物学的安全性】

本品の構成品のうち、体内に植込まれ血液・組織に接触する以下の部材について、ISO 10993-1 に準じて生物学的安全性試験が実施された。すなわち、血液ポンプの血液接触部位及びインフローカニューレについて細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、全身毒性試験、発熱性物質試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）、遺伝毒性試験（染色体異常試験）、血液適合性試験（溶血性試験）が、血液ポンプのうちポンプケーブルについては細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、全身毒性試験、発熱性物質試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）、遺伝毒性試験（染色体異常試験）、埋植試験が実施され、いずれも問題がないとする試験成績が提出された。アウトフローグラフトについては、インフローカニューレの原材料のみを使用していることから、インフローカニューレを用いた生物学的安全性試験成績により安全性の評価が可能であるとして試験を省略している。

総合機構は、ポンプケーブル以外の血液体液に接触する体内コンポーネントにつき、ISO10993-6 に基づく埋植試験実施の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ポンプ本体部の純チタンは、外科用埋め込みアプリケーション用純チタンの標準規格である ASTM F67-95 Medical grade 2 に適合しており、筋肉組織反応は極めて小さいことが知られていること、埋植試験以外の生物学的安全性試験評価結果から生物学的安全性に疑問を生じる所見が認められていないことを踏まえ、埋植試験の実施は不要と考える。また、インフローカニューレ、アウトフローグラフトについては、既承認品に使用されている原材料と同一であることから、埋植試験を新たに実施することは不要と考える。

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、埋植試験を実施しなくても埋植性に問題はないものと評価できると考え、生物学的安全性が確保されているとする申請者の見解を妥当なものと判断した。

【その他の性能に関する資料】

その他、本品の性能を評価する資料として、仕様に設定した項目のうち、血液ポンプの圧流量特性に関する試験成績が、インフローカニューレについては漏水圧、最小曲げ半径、引張強度、カフ引張強度に関する試験成績が、アウトフローグラフトについては漏水圧、最小曲げ半径、引張強度に関する試験成績が、クールシールユニットについてはクールシール液流量に関する試験成績が、さらに仕様には設定していない前臨床動物安全性試験に関する試験成績が提出され、基準を満たしていることが説明された。

前臨床動物安全性試験として、本品を仔ウシに植込み、最低 90 日間システムを動作させ、本品の安全性を証明することを目的として実施された *in vivo* の長期慢性動物試験の成績が提出された。当該試験は ASAIO（米国人工臓器学会）-STS（米国胸部外科学会）のガイドラインに従い GLP 下で 10 頭の仔ウシを用いて実施された。10 頭中 6

頭が 90 日に達し、90 日に達しなかった 4 頭中 3 頭は感染経路不明の敗血症、心筋肥厚によるカニューレの閉塞、術後に体内留置物が影響した可能性のある事故的な心停止であり、手術手技事象、被験動物の解剖学的特性等に起因し、本品をヒトに適用する際のリスクではないと判断した。残る 1 例は回転制御不能による死亡であり、血液シール部のシートリング（固定側軸受）とシールリングがリンギング（吸い付き現象）を起こしたことによる。原因分析の結果、血液ポンプの血液シール部に使用していたシートリングの表面性状が他のポンプと異なり、極端にポロシティ（細孔度）が低いことが判明した。シートリングの摺動面のポロシティが低いと、シール摺動面のシールリングに対するリンギングが生じやすくなり、回転障害を起こしやすいことが確認されたことから、対策として、シートリングの表面性状の検査を部品レベルで行うよう工程を変更してからは、同様の不具合は発生していない。

その他問題になり得る点として、以下の点が観察された。①3 ヵ月ごとに交換が必要なクールシールユニットについて、液漏れのため 90 日未満で要交換状態になった事例、②メカニカルシール(軸受)外表面に微小なフィブリン性の白色血栓が認められた事例、③アウトフローグラフトのキンクが発生した事例、④外部モニタの画面がフリーズした事例、⑤左室心尖部のカニューレ周囲に血栓（wedgethrombus）が認められた事例、⑥人工血管と金属コネクタの段差部に、極微量の血栓が 2 例に認められた事例、⑦血漿ドレーン量が多めだった事例、⑧カニューラ先端の心室中隔接触が認められた事例、⑨E-23 アラーム（実際の回転数が設定回転数より大幅に高い回転数で駆動していることを示す。）が発生した事例、⑩E-30 アラーム（コントローラが自動的に血液ポンプを再起動させ設定回転数に復帰させる機構が働いたことを示す。）が発生した事例。

総合機構は、以下の点について回答を求めた。

1．血液ポンプ、コントローラ、バックアップコントローラ、クールシールユニット、バッテリに関する仕様が十分設定されていなかったことから、申請者が追加設定するとした仕様を本品が満たすことを示すこと。

2．前臨床動物安全性試験で発生した問題点のうち、その対策と妥当性が説明されていない問題点について説明すること。また、不具合対策として規定が追加された、シートリングのポロシティについては原材料規格に反映させること。

申請者は、以下のように回答した。

1．仕様に追加設定することにした項目に関する試験成績を提出する。これらの試験結果は、いずれも追加設定した仕様を満たしている。

2．前臨床動物安全性試験で発生した問題点のうち、その詳細と対策の妥当性を申請時点で説明していなかった点に関して説明を追加する。①3 ヵ月ごとに交換が必要なクールシールユニットについて、液漏れのため 90 日未満で要交換状態になった事例につい

ては、管路ブロック部の受入検査に気密性を加えることで対応した。②メカニカルシール（軸受）外表面に微小なフィブリン性の白色血栓が認められた 4 例については、この存在が直ちに塞栓の臨床徴候の原因となるとは考えていない旨の医師の意見があり、いずれも極めて微小であったことから機器を変更する対策は不要と判断している。しかしながら、臨床使用においては術後の抗凝固療法が重要になるため、取扱説明書に抗凝固療法の推奨ガイドラインを盛り込むこととした。③4 例に認められたアウトフローグラフトのキンクについては、補強リングを剥き過ぎないようにすること、体内コンポーネントを体内に設置する際にはレイアウトに注意するよう取扱説明書に記載すると共に、植込みトレーニングの際に注意喚起する対応を取った。④6 例に認められた外部モニタの画面のフリーズについては、外部モニタの位置づけが補助的なものであることから、モニタの再起動により問題を解消することで対応可能であるが、ソフトウェアの改良を実施してリスク低減を図った。⑤2 例に認められた左室心尖部のカニューレ周囲の血栓（wedgethrombus）については、インフローカニューレのカニューラ周囲に血液鬱滞が起こると形成されることがある。ウシの健常心ではヒトと比べて心腔内が狭小であるため血液鬱滞が起きやすいためであると考えられた。この点については、取扱説明書にカニューレの挿入向きや挿入位置を指示する他、術後の抗凝固療法に注意し心尖部周囲にも血液が流れるようポンプ回転数を設定する等のトレーニングで対応することとする。⑥人工血管と金属コネクタの段差部に、臨床上問題にならない程度の極微量の血栓が 2 例に認められた点については、組み立て工程の習熟に問題があった可能性があると考え、この問題発覚後は製造工程で注意して組み立てを実施した結果、当該箇所の血栓形成が指摘されたことはなくなっている。⑦血漿ドレーン量が多めだった点については原因を特定できていないが、この事象を取扱説明書に記載し、短期設置用と長期設置用のドレーンを設置することにした。⑧カニューラ先端の心室中隔接触が 8 例に認められた点については、動物実験特有の問題として、カニューラは長尺側を心室中隔側にして挿入すること、並びに心腔内がヒトと比較して狭小であることに由来するところが大きいと考えられる。ヒトに使用する場合は、長尺側が自由壁側になるように挿入され、かつ心腔内も丸い形状であるため、このリスクは低いと考えた。⑨E-23 アラームが発生する不具合が 1 件発生した点への対策として仕様に追加設定した「血液ポンプ回転数偏差」に関する評価資料を追加提出する。この「血液ポンプ回転数偏差」に関する検査を製造工程中に追加した結果、同様の事象は発生していない。⑩E-30 アラームが頻発した 1 例については、ロータに瞬間的に大きな回転抵抗が加わった場合にロータの回転に遅れが生じ、駆動回路が追従できなくなる脱調現象によるもので、完全に回避することは原理的に困難である。本アラームの発生は、脱調現象が生じてコントローラが自動的にポンプを再起動させ設定回転数に復帰させる安全機構が作動したことを示すものであり、健康被害をもたらす恐れはない。後述のピボタルスタディでも本アラームの発生が認められたことから、脱調の頻度を減少させるため、コントローラの血液ポンプ回転数制御を